

Verwendung von Testosteronestern und/oder Testosteron zur  
Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitgesteuerter Arzneistoffwirkung

5

Die Erfindung betrifft die Kombination von Testosteron mit Testosteronestern (oder alleinige Verwendung von Testosteronestern) in einer bukkalen, bioadhäsiven Zubereitung, so daß durch feinabgestimmte Dosierung der Wirkstoffe und Auswahl der Ester zeitgesteuert verschiedene gewünschte Testosteron-Plasmaspiegel bei Patienten individuell, z.B. zur Wiederherstellung eines zirkadianen körpereigenen Rhythmus ein- bzw. hergestellt werden können.

15

Testosteron ist quantitativ und qualitativ das bedeutendste Androgen, das im Körper synthetisiert wird. Es wird hauptsächlich in den Testes, in geringer Menge in der Nebennierenrinde und bei Frauen in den Ovarien gebildet. Beim Mann ist Testosteron verantwortlich für die Entwicklung der männlichen Ausprägung während der fetalen-, neonatalen und pubertären Reifung und schließlich für den Erhalt des männlichen Phänotyps, sowie Androgen-abhängiger Funktionen (z.B. Spermatogenese). Testosteron hat protein-anabole Wirkung (an Muskulatur, Knochen, Hämatopoese, Niere, Leber) [E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 6. Auflage, S. 334- 337, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991].

25

30

35

Bei oraler oder parenteraler Gabe von Testosteron findet eine schnelle Absorption im Gastrointestinaltrakt, anschließend Transport über die Portalvene in die Leber mit nachfolgender hoher Metabolisierung statt, die eine kurze Plasmahalbwertszeit des Testosterons von ca. 10 min bedingt [Auterhoff, H., Knabe, J., Höltje, H.-D., Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 12. Aufl., 570 - 573, Wissen-

schafftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1991]. Zum Aufbau physiologischer Serumspiegel ist die orale Gabe von 400 mg (!) Testosteron erforderlich [S.G.Johnson, E.P. Bennet, V.G.Jensen: Therapeutic effectiveness of oral testosterone. Lancet, 2, 1974, 1473 - 1475].

Um eine Verlängerung der Testosteronwirkung zu erzielen, injiziert man Testosteronester (Testosteronpropionat, Testosteronenantat, Testosteronundecanoat) verschiedener Kettenlänge intramuskulär als ölige Lösung oder Suspension. Es ist bekannt, daß im Kontakt mit Körperflüssigkeiten des Gewebes diese Ester langsam unter Einfluß von Esterasen hydrolysieren und das pharmakologisch wirksame Testosteron freigeben. Der Einfluß der Esterart auf das Wachstum des Kapaunenkammes nach i.m. Injektion ist bereits beschrieben [Meier R. und Tschopp E.: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 226,532 (1955)].

Darüberhinaus wird Testosteronundecanoat (als Weichgelatinekapsel in Ölsäure) oral über den lymphatischen Weg appliziert [Präparat Andriol®]. Über die Ölsäureeinbettung gelangt der Arzneistoff aus dem Gastrointestinaltrakt über den Ductus thoracicus in die Lymphbahn und somit in die systemische Zirkulation. Es resultieren jedoch variable Serumspiegel und gastrointestinale Nebenwirkungen. Diese Effekte können eine Dauertherapie zur Substitution erschweren [A.M. Matsumoto: Hormonal therapy of male hypogonadism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 23, 1994, 857 - 875].

Andere Applikationsrouten (transdermal, nasal, sublingual, bukkal. subkutan) wurden von verschiedenen Forschergruppen untersucht [z.B.: N.A. Mazer, W.E. Heiber, J.F. Moellmer, A.W. Meikle, J.D. Stringham, S.W. Sanders, K.G.Tolman, W.D. Odell: Enhanced transdermal delivery of testosterone: a new physiological approach for androgen

replacement in hypogonadal men. J. Controll. Rel. 19:347 - 362 (1992)].

5 Nachteile der vorgenannten Therapien sind 1. entweder ein zu kurzer, schnell abflutender Testosteronspiegel (bei oraler Gabe) oder 2. - im Fall der intramuskulären Injektion von Testosteronestern - die Unveränderbarkeit konstant eingestellter Testosteronspiegel über längere Zeiträume (Tage bis Wochen), die keine individuelle zeitliche  
10 Steuerung der Testosteronwirkung in einer Applikationsform ermöglichen. Zusätzlich kann es hier zur Down-regulation der basalen Testosteron-Sekretion kommen.

15 Die durch den hohen First-Pass-Effekt in der Leber bedingte geringe Bioverfügbarkeit kann durch bukkale bzw. sublinguale Applikation umgangen werden. Verschiedene Studien belegen dies [z.B.: Pitha, J., Anaissie, J., Uekama, K.: g-Cyclodextrin: testosterone complex suitable for sublingual administration. J. Pharmaceutical Sciences, 76 (10) 1987, 788 - 790].  
20

Die bukkale Applikation von Arzneistoffen ist im Stand der Technik bekannt.

25 EP-0371466 A betrifft eine schnell-lösliche Tablette zur raschen bukkalen Applikation u.a. von Steroiden (z.B. Estrogene, Progestine). Als Haupt-Hilfsstoffbestandteil wird ein wasserlöslicher Polyalkohol verwendet, in erster Linie Sorbitol. Vorteil ist der rasche initiale Anstieg  
30 der Arzneistoffkonzentration.

EP-0286581 A beinhaltet die transmukosale bukkale Applikation von Estrogenen (17 $\beta$ -Estradiol und Ethinylestradiol): Das Estrogen wird im Rahmen der Hormon-  
35 Replacement-Therapie bei postmenopausalen Frauen zur Behandlung des PMS (postmenopausales Syndrom) und Osteo-

porosetherapie in einer Dosierung von 50 - 100 µg/Tag (17ß-Estradiol zur PMS-Therapie) bzw. 200 - 400 µg/Tag (17ß-Estradiol zur Osteoporosetherapie) eingesetzt. Durch die bukkale Anwendung können therapeutische Plasmaspiegel unter Umgehung des First-Pass-Effekts erzielt werden.

WO -704342 beschreibt eine spezielle Rezeptur, die u.a. besonders für die bukkale Applikation von Estrogenen (z.B. Estradiol und Ester des Estradiols), Progestinen, Androgenen und anabolischen Steroiden geeignet sein soll: Die Formulierung enthält a) ca. 1 - 20 % eines löslichen, adhäsiven Polymers (Carbomere, partiell hydrolysiertes PVA, Polyethylenoxid, Polyacrylat, Hydroxypropylmethylcellulose, b) einen löslichen, direkttablettierbaren Hilfsstoff und c) den Wirkstoff. Das adhäsive Polymer fixiert die Rezeptur bzw. Arzneiform an der Applikationsstelle.

US-4396615 A beschreibt die Behandlung Androgen-bezogener Erkrankungen durch Gabe des Testosteron-5α-Reduktase Inhibitors 6-Methylen-Progesteron mittels topischer Formulierungen. Diese enthalten den Inhibitor und einen inerten topischen Carrier (u.a. Silikone, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose).

CA-2105887 A offenbart ein bio-erodierbares System zur bukkalen und vaginalen Applikation u.a. von Hormonen (Estradiol). Das System ist wasserlöslich und mucoadherent. Es besteht aus einem festen, löslichen, lyophilisierten Schaum und dem Wirkstoff. Die Auflösungszeit beträgt mindestens 8 h. Das System haftet an der mukosalen Membran, wo es den Arzneistoff freigibt. Verwendete Polymere sind vornehmlich Gelatine, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose etc. Vorteil des Systems ist insbesondere die lange Haftdauer.

Bezüglich einer gezielten Zeitsteuerung von Arzneimitteln ist anzumerken, daß es bei unseren heute verfügbaren Arzneimitteln nicht möglich ist, die Wirkstofffreisetzung variabel zu gestalten und eine Anpassung der Freisetzung an den individuellen Arzneistoffbedarf des Patienten vorzunehmen.

Zur Freisetzungssteuerung werden bei herkömmlichen Depotarzneimitteln vorwiegend passiv ablaufende Auflösungs-, Diffusions-, Quellungs- und Erosionsprozesse eingesetzt [Gröning, R., Arzneiformen mit elektronisch gesteuerter Freisetzung, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, S. 441. Aufl., Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998).

Die zeitgesteuerten Freisetzung von Arzneimitteln ist ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.

JP-07118143 betrifft zeitkontrollierte Kapseln, die a) wasserunlöslich oder partiell wasserlöslich sind, b) aus in Wasser quellbare Substanzen (Pulver, Granulate oder Pillen z.B. aus Calciumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon), c) Elemente (Tabletten) mit Wirkstoff im Zentrum der Kapseln enthalten.

Weiterer Stand der Technik betrifft Retardzubereitungen unter Polymerverwendung, wie beispielsweise EP-068446 zur Verwendung von Methylcellulose oder Carboxymethylcellulose in Mischungen zur Retardierung.

Aufgabe der Erfindung ist es, die Vorteile der bukkalen Applikation von Steroiden mit hohem First-Pass-Effekt und geringer Bioverfügbarkeit, speziell von Testosteron und seinen Estern, mit der Nutzung der unterschiedlichen Pharmakokinetik der verschiedenen Testosteronester (je

nach Kettenlänge) derart zu nutzen, daß durch sorgfältige Auswahl geeigneter Dosierungen und Ester das jeweils gewünschte Arzneistoffprofil eingestellt werden kann.

- 5 Die Aufgabe wird durch die Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Behandlung von Erkrankungen, welche mit einem veränderten Testosteronspiegel einhergehen, gelöst.
- 10

- Bevorzugt ist es, daß Testosteronester verwendet werden, bei denen die Kohlenstoffgerüste der Carbonsäurereste gradkettig, verzweigt, alicyclisch, gesättigt und/oder ungesättigt mit bis zu fünf Doppel- und/oder Dreifachbindungen sind.
- 15

- Bevorzugt ist es ferner, daß das Verhältnis von Testosteron zu Testosteronester 1 : 100 bis 1 : 1, besonders bevorzugt 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.
- 20

- Besonders bevorzugt ist es, daß die bukkal zu applizierenden bioadhäsiven Systeme erhältlich sind, indem man die Wirkstoffe zunächst getrennt oder gemeinsam in einem Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polymere eingebettet.
- 25

- Ganz besonders bevorzugt ist es dabei, daß man die amorphen Testosteron-Sprühprodukte zusammen mit anderen Hilfsstoffen, Bindemitteln, Füllmitteln, Gleitmitteln, bioadhäsiven Polymeren, Tensiden, Zerfallsbeschleunigern mischt und zu Ein- oder Mehrschichttabletten verpreßt.
- 30

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung zur gezielten Einstellung therapeutischer <sup>und/</sup>oder zirkadianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

- 5      Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Kettenlänge des Testosteronesters nicht nur die Löslichkeit bestimmt, sondern, wie experimentell gezeigt werden konnte, offenbar auch die Esterspaltungskinetik im Blut oder Gewebeflüssigkeiten durch entsprechende Hydrolasen. Besonders  
10      hervorzuheben ist beim Einsatz der Testosteronester die Verwendung von Sprüheinbettungstechniken in organische Polymere (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose, feste Polyaethylenglycole), um eine entsprechende verbesserte Löslichkeit in der Mundhöhle zu erzielen.  
15      Dies ist besonders wichtig vor dem Hintergrund geringer Speichelvolumina (ca. 1 - 1,5 ml), die dort im Durchschnitt zur Lösung der schwerlöslichen Ester zur Verfügung stehen. In der Publikation von Jody Voorspoels [Vorspoels, J., Remon, J.-P., Eechaute, W.E., De Sy, W.,  
20      Buccal Absorption of Testosterone and Its Esters Using a Bioadhesive Tablet in Dogs, Pharmaceutical Research, Vol. 13, No. 8, 1996, 1228 - 1232) zeigten die an 6 kastrierten Beagle-Hunden untersuchten Testosteronester (Testosteronacetat, Testosteronpropionat, Testosteronenantat, Testosterondecanoat) trotz der höheren Lipophilie  
25      keine höhere Bioverfügbarkeit als Testosteron. Da die Ester nur durch trockenes Mischen direkt verpreßt wurden, ohne daß eine spezielle Präformulierungstechnologie (Amorphisierung durch Sprüheinbettung) zur Anwendung kam,  
30      beruhen diese schlechteren Ergebnisse vermutlich auf der teilweise extrem geringen Löslichkeit der Ester im kristallinen Zustand.

- 35      Es konnte gezeigt werden, daß durch die bukkale Applikation von Testosteron in Kombination mit Testosteronestern verschiedener Kettenlänge unterschiedliche Blutspiegelmu-

- ster bzw. -rhythmen (i.S. einer zirkadianen Rhythmik) eingestellt werden können. Bei der Auswahl der Testosteronester kann die Auswahl gezielt aus drei Gruppen vorgenommen werden: 1. Ester kürzerer Kettenlänge (z.B. Testosteronacetat oder -propionat), 2. Ester mittlerer Kettenlänge (z.B. Testosteronenanthat, -cipionat, -cyclohexancarboxylat) und 3. Ester höherer Kettenlänge (z.B. Testosteronundecanoat, -bucyclat).
- Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß Testosteron bzw. der jeweilige Testosteronester in Ethanol zusammen mit dem Polymer (z.B. Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose) gelöst und zu einer amorphen Sprüheinbettung in einer Sprühtrocknungsanlage weiterverarbeitet wird. Dabei ist es möglich, daß 1. die genannten Wirkstoffe getrennt voneinander oder 2. zusammen in einem Arbeitsschritt miteinander amorph eingebettet werden.
- Die feinkörnige Sprüheinbettung wird dann mit anderen Hilfsstoffen zur Herstellung bioadhäsiver Bukkaltabletten (Bindemittel: Polyvinylpyrrolidon, Celluloseether; Füllmittel: Cellactose®, Mannitol, Sorbitol, Lactose, Gleitmittel: Magnesiumstearat, hydrierte Pflanzenfette, bioadhäsive Polymere: Polyacrylate [Carbopole®, Natriumcarboxymethylcellulose] und ggf. weitere Hilfsstoffe, wie Tenside, Zerfallsbeschleuniger) trocken gemischt und zu Bukkaltabletten gepreßt, die auch schichtartig aufgebaut sein können (Wirkstoffschicht, bioadhäsive Klebeschicht; uni- oder multidirektionale Freisetzung).
- Ausgehend von Blutspiegeluntersuchungen mit den Monosubstanzen können über die Wahl der beiden Parameter
- Dosierung der Wirkstoffkomponente
  - Wahl des Esters bzw. der Kettenlänge an C-17
- entsprechende Release-Muster eingestellt werden.



Als vorteilhaft hat sich beispielsweise die Kombination des kurzwirksamen Testosterons zusammen mit dem Testosteronundecanoat (C-11-Kette) mit längerer Halbwertszeit ergeben (s. Ausführungsbeispiele).

Bevorzugt ist hierbei ein Verhältnis der Wirkstoffe zueinander, wobei das Verhältnis Testosteron:  $\Sigma$  Testosteronester: 1 : 100 bis 1 : 1, besonders bevorzugt 1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.

Durch geschicktes Kombinieren von Testosteron und Testosteronestern ist die Einstellung von Blutspiegelverläufen möglich, die die körpereigene Rhythmizität endogener Testosteronspiegel abzubilden bzw. zu simulieren in der Lage sind: So kann beispielsweise die Wirkungsdauer einer bioadhäsiven Bukkaltablette mit Testosteron durch die Kombination mit Testosteronundecanoat verlängert werden (vgl. Fig.1 und Fig. 3): Blutspiegelwerte > 100 ng/ml werden im Anwendungsbeispiel (äquimolare Kombination) am weiblichen Hund von ca. 2 h auf über 4 h verlängert; darüberhinaus läßt sich ein ausgeprägter (kleinerer) 2. Puls mit einem Maximum nach ca. 3 h erkennen. Nach 8 h sind die Testosteronwerte mit fast 50 ng/ml immer noch doppelt so hoch im Vergleich zur Gabe der Monosubstanz.

Im wesentlichen wird der eingestellte Blutspiegelverlauf an Testosteron durch zwei Parameter gesteuert:

- die Kettenlänge und räumliche Struktur der Esterkette an C-17: Diese bestimmt einerseits die Lipophilie und damit die Löslichkeit, andererseits in ausgeprägter Weise die Esterspaltungs- bzw. Hydrolysegeschwindigkeit (Wechselwirkungen der Esterseitenkette mit dem aktiven Zentrum der Hydrolasen). So werden Ester höherer Kettenlänge langsamer gespalten als solche mit mittlerer

bzw. kürzerer Länge. In diesem Sinne flutet das dadurch freigesetzte Testosteron langsamer an als bei Gabe reinen Testosterons; der Peak erscheint später. Über die Kettenlänge besteht somit die Möglichkeit einer mehr oder minder gezielten Zeitsteuerung der arzneilichen Wirkung;

- die Dosierung von Testosteron bzw. Testosteronester über die direkte Proportionalität der AUC in Relation zur applizierten Dosis

Dies könnte eine Bedeutung für die Hormonsubstitution (Hormone Replacement Therapy) bei älteren Männern mit partiellem Androgendefizit (sog. PADAM-Patienten) haben, indem mangelnde Plasmaspiegel entsprechend therapeutisch korrigiert werden.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung in nicht-beschränkender Weise:

Beispiel 1:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron

## Rezeptur

5

<b>Bestandteil</b>	<b>Masse/Tablette</b>
<b>Wirkstoffschicht</b>	
Testosteron- Präformulierung (20%)	50,00
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
<b>Klebeschicht</b>	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

Die Testosteron-Präformulierung (20 %) wird durch Sprüh-  
 trocknung hergestellt. Dabei wird der Wirkstoff zusammen  
 mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylme-  
 thylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff  
 (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem  
 geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die  
 durch ständiges Rühren homogenisierte Suspension wird in  
 einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver  
 sprühgetrocknet.

Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose 80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

Herstellung der Klebeschicht

10 Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbula-mischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumste-  
 15 arat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenre-  
 20 lation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Fig. 1 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung nach Beispiel 1.

Beispiel 2:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteronundecanoat

## Rezeptur

5

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<b><i>Wirkstoffschicht</i></b>	
Testosteronundecanoat- Präformulierung (20%)	50,00
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30

<b><i>Klebeschicht</i></b>	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteronundecanoat-Präformulierung (20 %) wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei wird der Wirkstoff zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert.
- 15 Die durch ständiges Rühren homogenisierte Suspension wird in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

### Herstellung der Wirkstoffschicht

Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose 80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

### 10 Herstellung der Klebeschicht

Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenrelation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Fig. 2 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung nach Beispiel 2.

Beispiel 3:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron und Testosteronundecanoat

## 5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<b><i>Wirkstoffschicht</i></b>	
Testosteron-	50,00
Testosteronundecanoat-	
Präformulierung (20%,20%)	
Mannitol	43,90
Cellactose 80	29,50
Carmellose-Natrium	1,20
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
<b><i>Klebeschicht</i></b>	
Mannitol	17,40
Cellactose 80	34,82
Carmellose-Natrium	10,18
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteron/Testosteronundecanoat-Präformulierung (20 %)
- wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei werden beide Wirkstoffe zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die durch ständiges Rühren homoge-
- 15

nisierte Suspension kann in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet werden.

#### Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen  
Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Cellactose  
80) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Tur-  
bula-mischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann un-  
ter Zufügen der äußeren Phase (Carmellose-Natrium, Magne-  
10 siumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

#### Herstellung der Klebeschicht

Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig  
verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem  
15 geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbula-mischer,  
Taumelmischer etc.) Mannitol und Cellactose 80, gibt die  
Farbverreibung sowie Carmellose-Natrium und Magnesiumste-  
arat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.  
20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer  
geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenre-  
lation zu Zweischichttabletten verpreßt.

Fig. 3 zeigt den Blutspiegelverlauf einer Formulierung  
25 nach Beispiel 3.



Beispiel 4:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteron, Testosteronenanthat)

## 5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<b>Wirkstoffschicht</b>	
Testosteron-	50,00
Testosteronenanthat-	
Präformulierung (20%,20%)	
Mannitol	58,60
Emcompress	14,00
Carbopol® 974	2,00
Magnesiumstearat	1,50
Talkum	4,30
<b>Klebeschicht</b>	
Mannitol	17,40
Emcompress	34,82
Carbopol® 974	13,00
Magnesiumstearat	0,65
Eisenoxidrot	0,05
Talkum	1,90

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteron/Testosteronenanthat-Präformulierung (20%)  
wird durch Sprühtrocknung hergestellt. Dabei werden beide  
Wirkstoffe zusammen mit dem Polymer (Polyvinylpyrrolidon,  
Hydroxypropylmethylcellulose z.B.) und ggf. einem weite-  
15 ren Hilfsstoff (Träger oder antistatisch wirkender Hilfs-  
stoff) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst bzw. sus-  
pendiert. Die durch ständiges Rühren homogenisierte Sus-

pension wird in einer Sprühtrocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

#### Herstellung der Wirkstoffschicht

5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Emcompress) in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter  
10 Zufügen der äußeren Phase (Carbopol® 974, Magnesiumstearat, Talkum) nochmals 5 min gemischt.

#### Herstellung der Klebeschicht

Eisenoxidrot und Talkum werden beispielsweise in einer Kugelmühle innig verrieben. Anschließend mischt man ca.  
15 20 min in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) Mannitol und Emcompress, gibt die Farbverreibung sowie Carbopol® 974 und Magnesiumstearat als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.

20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenrelation zu Zweischiichttabletten verpreßt.

25

Beispiel 5:

Bioadhäsive Tablette mit Testosteronpropionat und Testosterondecanonat

## 5 Rezeptur

<i>Bestandteil</i>	<i>Masse/Tablette</i>
<b><i>Wirkstoffschicht</i></b>	
<i>Testosteronpropionat</i>	<i>50,00</i>
<i>Testosterondecanoat- Präformulierung (20%,20%)</i>	
<i>Mannitol</i>	<i>58,60</i>
<i>Emcompress</i>	<i>14,00</i>
<i>Carbopol® 974</i>	<i>2,00</i>
<i>Magnesiumstearat</i>	<i>1,50</i>
<i>Talkum</i>	<i>4,30</i>
<b><i>Klebeschicht</i></b>	
<i>Mannitol</i>	<i>17,40</i>
<i>Emcompress</i>	<i>34,82</i>
<i>Carbopol® 974</i>	<i>13,00</i>
<i>Magnesiumstearat</i>	<i>0,65</i>
<i>Eisenoxidrot</i>	<i>0,05</i>
<i>Talkum</i>	<i>1,90</i>

Herstellung:Herstellung der Präformulierung:

- 10 Die Testosteronpropionat/Testosterondecanoat-  
Präformulierung (20 %) wird durch Sprühtrocknung herge-  
stellt. Dabei werden beide Wirkstoffe zusammen mit dem  
Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulo-  
se z.B.) und ggf. einem weiteren Hilfsstoff (Träger oder  
15 antistatisch wirkender Hilfsstoff) in einem geeigneten  
Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert. Die durch ständi-  
ges Rühren homogenisierte Suspension wird in einer Sprüh-

trocknungsanlage zu einem feinkörnigen Pulver sprühgetrocknet.

#### Herstellung der Wirkstoffschicht

- 5 Diese Präformulierung wird zusammen mit den anderen  
Hilfsstoffen der Wirkstoffschicht (Mannitol, Emcompress)  
in einem geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer, Taumelmischer etc.) ca. 20 min und dann unter  
Zufügen der äußeren Phase (Carbopol® 974, Magnesiumstearat,  
10 Talkum) nochmals 5 min gemischt.

#### Herstellung der Klebeschicht

- Eisenoxidrot und Talkum werden in einer Kugelmühle innig  
verrieben. Anschließend mischt man ca. 20 min in einem  
15 geeigneten Mischer (Typ: Kubusmischer, Turbulamischer,  
Taumelmischer etc.) Mannitol und Emcompress, gibt die  
Farbverreibung sowie Carbopol® 974 und Magnesiumstearat  
als äußere Phase hinzu und mischt nochmals 5 min.
- 20 Wirkstoff- und Klebeschicht werden anschließend auf einer  
geeigneten Tablettenpresse entsprechend der Massenre-  
lation zu Zweischichttabletten verpreßt.

## Patentansprüche

- 5      1. Verwendung von Testosteronestern mit 1 bis 20 C-  
Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei  
oder mehreren Testosteronestern mit unterschiedlichen  
Carbonsäureresten und/oder Testosteron zur Herstel-  
10      lung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen  
mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Be-  
handlung von Erkrankungen, welche mit einem veränder-  
ten Testosteronspiegel einhergehen.
- 15      2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Kohlenstoffgerüste der Carbonsäurereste grad-  
kettig, verzweigt, alicyclisch, gesättigt und/oder  
ungesättigt mit bis zu fünf Doppel- und/oder Drei-  
fachbindungen sind.
- 20      3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das Verhältnis von Testosteron zu  
Testosteronester 1 : 100 bis 1 : 1, vorzugsweise  
25      1 : 10 bis 1 : 1,5 beträgt.
- 30      4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
gekennzeichnet, daß die bukkal zu applizierenden  
bioadhäsiven Systeme erhältlich sind, indem man die  
Wirkstoffe zunächst getrennt oder gemeinsam in einem  
Sprühtrocknungsverfahren amorph in organische Polyme-  
re eingebettet.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,  
daß man die amorphen Testosteron-Sprühprodukte zusammen  
mit anderen Hilfsstoffen, Bindemitteln, Füllmit-  
teln, Gleitmitteln, bioadhäsiven Polymeren, Tensiden,  
5 Zerfallsbeschleunigern mischt und zu Ein- oder Mehr-  
schichttabletten verpreßt.
6. Verwendung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche  
zur gezielten Einstellung therapeutischer<sup>und/</sup> oder zirka-  
10 dianer Rhythmen der Testosteronspiegel.

## **Zusammenfassung**

Beschrieben wird die Verwendung von Testonestern mit 1 bis 20 C-Atomen im Carbonsäurerest oder Mischungen aus zwei oder mehreren Testonestern mit unterschiedlichen Carbonsäureresten und/oder Testeron zur Herstellung von bukkal applizierbaren bioadhäsiven Systemen mit zeitlich gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Behandlung von Erkrankungen, welche mit einem veränderten Testosteronspiegel einhergehen.

Die erfindungsgemäße Verwendung gestattet die gezielte Einstellung therapeutischer und/oder zirkadianer Rhythmen der Testosteronspiegel.